

学校编码: 10384
学号: 30520080150436

分类号_____密级_____
UDC_____

厦门大学

博 士 学 位 论 文

β -淀粉样蛋白的内吞转运
及溶酶体降解的调控机理

Regulation Mechanisms of Endocytic Trafficking and
Lysosomal Degradation of Amyloid- β

李 洁

指导教师姓名: 许 华 曦 教 授

专 业 名 称: 化 学 生 物 学

论文提交日期: 2012 年 10 月 15 日

论文答辩时间: 2012 年 11 月 16 日

学位授予日期:

答辩委员会主席: 鲁友明 教授
评阅人:

2012 年 11 月

α -淀粉样蛋白的内吞转运及溶酶体降解的调控机理

李洁

指导教师 许华曦教授

厦门大学

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(许华曦 教授)课题(组)的研究成果,获得(许华曦,卜国军 教授)课题(组)经费或实验室的资助,在(许华曦,卜国军 教授)实验室完成。

(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名): 李洁

2012 年 11 月 28 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ * ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：李洁

2012 年 11 月 28 日

摘 要

阿尔茨海默氏症 (Alzheimer's disease, AD) 是最为常见的神经退行性疾病, 也是老年人群中痴呆症的主要形式。造成 AD 的一个重要原因是 β -淀粉样蛋白 (Amyloid- β , A β) 在大脑中的过度聚集引发神经毒性, 最终导致神经系统退行性病变。神经元和胶质细胞对 A β 的内吞及降解是人体清除 A β 的主要途径之一。为了解 A β 的内吞转运及降解通路, 我们研究了特定小分子三磷酸鸟苷酶 (guanosine triphosphatase, GTPase) 在其中的作用。其中, Rab5 和 Rab7 分别调控早期及晚期内体的转运, Rab11 则参与再循环内体的转运。我们发现在溶酶体抑制剂处理时过表达 Rab5 或 Rab7, 细胞内 A β 水平显著增加, 提示 Rab5/Rab7 介导的溶酶体转运及降解是一条主要的 A β 清除通路。在细胞中表达 Rab5 的显性失活突变体会阻碍早期内体转运, 引起 A β 在细胞内积累。通过表达 Rab11 的组成性激活突变抑制再循环转运通路后, 细胞 A β 积累增多。而且, 溶酶体降解紊乱导致 A β 在细胞内累积聚集。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, apoE) 不同亚型对神经细胞 A β 内吞和溶酶体转运的促进作用有所区别。相比作为老年痴呆风险因子的 E4 亚型, E3 亚型能更有效的促进 A β 降解。以人源 APOE4 基因置换小鼠 apoE 基因后, 小鼠模型脑中的内源性 A β 水平较置换人源 APOE3 基因的小鼠要高。综上所述, 我们证明内吞转运通路紊乱影响 A β 的溶酶体降解和循环, 导致 A β 在细胞内积累聚集, 有可能成为胞外淀粉样斑形成的种子。此外, apoE 以亚型依赖性的方式参与 A β 的溶酶体转运及降解。

关键词: 阿尔茨海默氏症; 淀粉样蛋白; 溶酶体降解; 内吞转运; 载脂蛋白 E

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease and the leading cause of dementia in elderly. Aggregation of amyloid- β (A β) peptides leads to its toxicity, resulting in neurodegeneration. One of the major A β clearance pathways is its cellular uptake and degradation through neurons and glia. To assess A β endocytic trafficking and its degradation pathway, we examined the specific roles of several small GTPases. While Rab5 and Rab7 regulate early and late endocytic trafficking, respectively, Rab11 is involved in endocytic recycling. We found that overexpression of Rab5 or Rab7 significantly increases cellular A β accumulation in the presence of lysosome inhibitors, suggesting that Rab5/Rab7-mediated lysosomal trafficking and subsequent degradation is a major A β clearance pathway. Expression of a Rab5 dominant-negative mutant, which blocks early endocytic trafficking, also leads to increased cell-associated A β . Interestingly, a blockage of the Rab11-mediated recycling pathway with a constitutively-active mutant also significantly accelerates cellular A β accumulation. Furthermore, impaired lysosomal degradation of A β leads to its intracellular accumulation and aggregation. Importantly, apolipoprotein E (apoE) further accelerates neuronal A β uptake and lysosomal trafficking in its isoform-dependent manner, where apoE3 more efficiently facilitates A β degradation than apoE4, a risk factor for AD. In fact, endogenous A β levels were higher in the brains of apoE4 target replacement (TR) mice than in apoE3 TR mice. Taken together, our results demonstrate that a disturbance of endocytic trafficking of A β through the lysosomal degradation and recycling pathways leads to intracellular A β accumulation, and that apoE influences the pathways differently depending on the isoforms.

Key words: Alzheimer's disease; amyloid peptide; lysosomal degradation; endocytic trafficking; apoE.

目录

| | |
|---|----|
| 第一章 序言 | 1 |
| 1.1 老年痴呆概述 | 1 |
| 1.2 β -淀粉样蛋白的产生及其影响因素 | 2 |
| 1.2.1 淀粉样前体蛋白 | 2 |
| 1.2.2 β 分泌酶 | 5 |
| 1.2.3 γ 分泌酶 | 6 |
| 1.2.4 α 分泌酶 | 8 |
| 1.3 β -淀粉样蛋白的神经毒性 | 9 |
| 1.4 ApoE 及其受体介导的 β -淀粉样蛋白清除 | 10 |
| 1.5 内吞转运途径与老年痴呆 | 14 |
| 1.6 本论文的研究内容与研究意义 | 17 |
| 第二章 实验材料与方法 | 18 |
| 2.1 实验材料 | 18 |
| 2.1.1 试剂 | 18 |
| 2.1.2 主要仪器设备 | 19 |
| 2.1.3 细胞及动物 | 20 |
| 2.1.4 溶液配制 | 20 |
| 2.2 实验方法 | 22 |
| 2.2.1 细胞培养 | 22 |
| 2.2.2 细胞转染 | 23 |
| 2.2.4 免疫荧光 | 23 |
| 2.2.5 ELISA 检测细胞 A β 水平 | 23 |
| 2.2.6 ELISA 检测细胞 apoE 水平 | 24 |
| 2.2.7 体外 A β 聚集实验 | 24 |
| 2.2.8 FACS 检测 A β 内吞 | 24 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.9 FACS 检测 A β 结合 | 25 |
| 2.2.10 动物实验..... | 25 |
| 2.2.11 数据统计..... | 26 |
| 第三章 实验结果与分析 | 27 |
| 3.1 不同 GFP-Rab 质粒转染效率 | 27 |
| 3.2 A β 转运通过早期和晚期内体..... | 28 |
| 3.3 小部分 A β 转运通过再循环内体 | 33 |
| 3.4 内吞 A β 在原代神经元中与 Rab5、Rab7、Rab11 及 LAMP1 共定位..... | 35 |
| 3.5 抑制溶酶体降解增加细胞 A β 水平，加速 A β 聚集形成..... | 36 |
| 3.6 ApoE 以亚型依赖性方式促进 A β 的溶酶体转运及降解..... | 38 |
| 3.7 人源 ApoE4 基因置换小鼠大脑 A β 水平高于人源 apoE3 基因置换小鼠 .. | 44 |
| 第四章 总结与讨论 | 46 |
| 参考文献 | 49 |
| 致 谢 | 60 |
| 攻读学位期间发表的学术论文目录 | 61 |

CONTENTS

| | |
|---|----|
| Chapter 1 Introduction | 1 |
| 1.1 Introduction of AD | 1 |
| 1.2 Aβ Production and Its Affecting Factors | 2 |
| 1.2.1 APP | 2 |
| 1.2.2 β -secretase | 5 |
| 1.2.3 γ -secretase | 6 |
| 1.2.4 α -secretase | 8 |
| 1.3 Neurotoxicity of Aβ | 9 |
| 1.4 Aβ Clearance Mediated by ApoE and Its Receptors | 10 |
| 1.5 Endocytic trafficking pathways and AD | 14 |
| 1.6 Aim and Significance | 17 |
| Chapter 2 Materials and Methods | 18 |
| 2.1 Materials | 18 |
| 2.1.1 Reagents | 18 |
| 2.1.2 Equipments | 19 |
| 2.1.3 Cells and Animals | 20 |
| 2.1.4 Solution Preparation | 20 |
| 2.2 Methods | 22 |
| 2.2.1 Cell Culture | 22 |
| 2.2.2 Transfection | 23 |
| 2.2.4 Immunofluorescence Staining | 23 |
| 2.2.5 Cell-associated A β Levels Detected by ELISA | 23 |
| 2.2.6 Cell-associated ApoE Levels Detected by ELISA | 24 |
| 2.2.7 <i>In vitro</i> Seeding Assay | 24 |
| 2.2.8 A β Internalization Measured by FACS | 24 |
| 2.2.9 A β Binding Measured by FACS | 25 |
| 2.2.10 Animal Experiments | 25 |
| 2.2.11 Data Analysis | 26 |

| | |
|---|-----------|
| Chapter 3 Results and Analyses | 27 |
| 3.1 Transfection Efficiency of different GFP-Rab constructs | 27 |
| 3.2 Aβ Traffics Through Early and Late Endosomes..... | 28 |
| 3.3 A Small part of Aβ Traffics Through Recycling Endosomes..... | 33 |
| 3. 4 Internalized Aβ Is Co-localized with Rab5, Rab7, Rab11 and LAMP1 in Primary Neurons..... | 35 |
| 3.5 Inhibition of Lysosomal Degradation Increases Cell-associated Aβ Levels and Accelerates Aβ Aggregation | 36 |
| 3.6 ApoE Facilitates Aβ Lysosomal Trafficking and Degradation in An Isoform-dependent Manner | 38 |
| 3.7 Higher Endogenous Aβ Levels in The Brain of ApoE4-TR Mice than That of ApoE3-TR mice..... | 44 |
| Chapter 4 Conclusion and Discussion | 46 |
| References..... | 49 |
| Acknowledgement..... | 60 |
| Publications..... | 61 |

图表目录

| | |
|---|----|
| 图 1-1: APP 淀粉样及非淀粉样切割途径图解 | 4 |
| 图 1-2: γ 分泌酶复合体切割 APP 示意图 | 7 |
| 图 1-3: 人 apoE 蛋白结构示意图 | 11 |
| 图 1-4: 脑中主要 A β 清除通路及 apoE 亚型在其中的作用 | 12 |
| 图 1-5: 细胞内吞转运途径示意图 | 15 |
| 图 3-1: 不同 GFP-Rab 质粒在 N2a 细胞中的转染效率 | 27 |
| 图 3-2: A β 在表达 GFP-Rab5-WT 或 GFP-Rab7-WT 细胞中的内吞转运动力学 | 28 |
| 图 3-3: A β 42 转运通过 Rab5 阳性的早期内体结构 | 29 |
| 图 3-4: Tf 转运通过 Rab5 阳性的早期内体结构 | 31 |
| 图 3-5: A β 42 及 LDL 转运通过 Rab7 阳性的晚期内体结构 | 32 |
| 图 3-6: Tf 转运通过 Rab11 阳性的再循环内体结构 | 33 |
| 图 3-7: A β 42 转运通过 Rab11 阳性的再循环内体结构 | 34 |
| 图 3-8: 内吞 A β 42 与 Rab5、Rab11、Rab7 及 LAMP1 在原代神经元中共定位 | 36 |
| 图 3-9: A β 在溶酶体中的降解 | 37 |
| 图 3-10: A β 在溶酶体中的聚集 | 38 |
| 图 3-11: ApoE 不同亚型促进 A β 的细胞内吞和溶酶体降解 | 39 |
| 图 3-12: ApoE 以亚型依赖性的方式促进 A β 的细胞内吞和溶酶体降解 | 40 |
| 图 3-13: ApoE 不同亚型促进 A β 的细胞内吞及溶酶体运输 | 41 |
| 图 3-14: ApoE 以亚型依赖性的方式促进 A β 通过 HSPG 结合到细胞表面 | 42 |
| 图 3-15: ApoE3 的溶酶体降解比 apoE4 更有效 | 43 |
| 图 3-16: ApoE3 的溶酶体运输比 apoE4 更有效 | 44 |
| 图 3-17: 人源 ApoE4 基因置换小鼠脑中的内源 A β 水平高于人源 ApoE3 基因置换小鼠 | 45 |

英文缩略词

| 英文缩写 | 英文全名 | 中文名称 |
|-----------|--|--------------------|
| A β | Amyloid- β | β -淀粉样蛋白 |
| ABCA1 | ATP binding cassette A1 protein | ATP 结合盒运载蛋白 A1 |
| AD | Alzheimer's disease | 阿尔茨海默氏症/老年痴呆 |
| ADAM | disintegrin and metalloproteinase | 去整合素金属蛋白酶 |
| AICD | Amyloid precursor protein intracellular domain | 淀粉样前体蛋白胞内结构域 |
| APH-1 | anterior pharynx-defective 1 | 前咽缺陷蛋白-1 |
| APLP | Amyloid precursor-like protein | 类淀粉样前体蛋白 |
| apoE | apolipoprotein E | 载脂蛋白 E |
| APP | amyloid precursor protein | 淀粉样前体蛋白 |
| BACE | β -site APP cleaving enzyme | β 位点 APP 切割酶 |
| BBB | blood-brain barrier | 血脑屏障 |
| BSA | Albumin from bovine serum | 牛血清白蛋白 |
| CA | constitutively active | 组成性激活 |
| CSF | cerebrospinal fluid | 脑脊液 |
| CTF | C-terminal fragment | C-端肽段 |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide | 二甲亚砜 |
| DN | dominant negative | 显性失活 |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | 酶联免疫吸附试验 |
| FACS | Fluorescence-activated cell sorting | 荧光激活细胞分选 |
| GDP | guanosine diphosphate | 二磷酸鸟苷 |
| GFP | green fluorescent protein | 绿色荧光蛋白 |
| GTPase | guanosine triphosphatase | 三磷酸鸟苷酶 |
| GWAS | Genome-Wide Association Study | 全基因组关联分析 |
| HSPG | Heparan Sulphate Proteoglycan | 硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 |
| KPI | Kunitz-type serine protease inhibitor | Kunitz 型丝氨酸蛋白酶抑制剂 |
| LAMP1 | lysosomal-associated membrane protein 1 | 溶酶体相关膜蛋白 1 |
| LDLR | low-density lipoprotein receptor | 低密度脂蛋白受体 |
| LRP-1 | low density lipoprotein receptor-related protein 1 | 低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 |
| LTD | Long-term depression | 长时程抑制 |
| LTP | long-term potentiation | 长时程增强 |
| MAP | microtubule-associated protein | 微管相关蛋白 |
| NCT | nicastatin | γ 分泌酶组分之一 |
| NRG-1 | Neuregulin-1 | 神经调节蛋白 1 |
| PEN-2 | presenilin enhancer-2 | 早老素增强子-2 |

| | | |
|-------|---|---|
| PSEN | Presenilin | 早老素 |
| RAP | receptor-associated protein | 受体相关蛋白 |
| sAPP | soluble amyloid precursor protein | 可溶性淀粉样前体蛋白 |
| TACE | tumor necrosis factor- α converting enzyme | 肿瘤坏死因子 α 转化酶, 一种 α 分泌酶 |
| Tau | Microtubule-associated protein | 微管相关蛋白 |
| Tf | Transferrin | 铁转运蛋白 |
| TfR | Transferrin Receptor | 铁转运蛋白受体 |
| VLDLR | very low-density lipoprotein receptor | 极低密度脂蛋白受体 |
| WT | Wild type | 野生型 |

第一章 序言

1.1 老年痴呆概述

阿尔茨海默氏症（Alzheimer's disease, AD），也称老年痴呆，是一种最常见的神经退行性疾病。它是痴呆的首要形式，其患者占痴呆症患者总数的60%~80%。老年痴呆分为早老性痴呆（early-onset Alzheimer's disease）和迟发型痴呆（late-onset Alzheimer's disease），前者在65岁前、甚至早至30岁时发病，所占比例不到所有患者的1%，主要由淀粉样前体蛋白（Amyloid precursor protein, APP）、早老素1（Presenilin1, PSEN1）和早老素2（Presenilin2, PSEN2）基因突变导致，具有家族遗传性；后者在65岁之后发病，多为散发性，病因复杂。老年痴呆患者随年龄增大而表现出渐进性的认知功能障碍，判断力、记忆力下降，方向感和语言功能减退，吞咽及行动困难等，晚期患者大脑严重萎缩。老年痴呆患者大多失去独立生活能力，需要依靠医护人员照料。国际阿尔茨海默氏症协会公布的文件显示，截止2010年，全世界老年痴呆患者人数累计达3600万，而且预计这个数字在2050年还会增加两倍。2010年，全球用于老年痴呆治疗及护理等总费用高达六千亿美元。根据中国阿尔茨海默氏症协会2011年公布的调查结果，中国已有超过800万老年痴呆患者，65岁以上的老人患病率高达6.6%以上，年龄每增加5岁，患病率增长一倍，3个85岁以上的老人中就有一个是老年痴呆。随着中国社会老龄化进程加剧，用于疾病治疗和患者护理的费用将大幅度上涨，对于社会以及经济都将是一笔沉重的负担。

老年痴呆的两大主要病理性特征分别为：细胞内由高度磷酸化的微管相关蛋白（Microtubule-associated protein, Tau）构成的神经纤维缠结，和细胞外主要由A β 沉积形成的淀粉样斑（amyloid plaques）。这两大病理特征的出现常伴随着星形细胞增生，神经突触传递减退，突触数目减少，以及神经元的死亡。关于老年痴呆的病因至今还未确认，但多数科学家在两个方面达成共识：一方面， β -淀粉样蛋白在神经元外积累聚集，干扰神经元之间的突触信息传递，并

造成神经元死亡；另一方面，Tau 蛋白在神经元内形成纤维缠结，阻碍细胞内营养物质和重要分子的转运。ApoE 基因的 $\epsilon 4$ 亚型、心血管疾病风险因子、以及脑外伤等都可增加罹患老年痴呆的风险。

2011 年，美国国立卫生院老年研究所和美国老年痴呆协会提出一套新的老年痴呆诊断标准，将患者重新划分为临床前期、轻微认知障碍期以及痴呆期三个阶段，其中第三阶段囊括了之前在疾病诊断中所定义的老年痴呆早、中、晚期。因为有学者认为，在症状出现前的十到二十年内，患者脑中已经开始发生变化，随年龄增长变化累积，大脑才逐渐表现出功能受损。

目前主要的老年痴呆诊断标记分为两大类：一类反映 β -淀粉样蛋白在脑中的聚集水平；一类显示脑中的神经细胞受损及退化程度。市场上并无可预防或治愈老年痴呆的有效药物，常用药物如用于治疗早中期患者的安理申（donepezil hydrochloride）、艾斯能（rivastigmine）、加兰他敏（Galantamine），以及治疗晚期患者的盐酸美金刚（Memantine）等，都只能暂时性改善症状，而无法减缓或阻止疾病进程。

1.2 β -淀粉样蛋白的产生及其影响因素

1.2.1 淀粉样前体蛋白

$A\beta$ 是胞外淀粉样斑的主要组成成分，它由 APP 切割产生。APP 在不同物种的脊椎动物间高度保守。人的 APP 基因位于 21 号染色体的长臂中段^[1]。APP 基因转录产生的 mRNA 经不同剪切方式产生长度不同的肽链，APP695、APP751 和 APP770，它们分别包含 695、751 和 770 个氨基酸。其中 APP751 和 APP770 均包含一个与 Kunitz 型丝氨酸蛋白酶抑制剂（Kunitz-type serine protease inhibitor, KPI）同源的 56 个氨基酸的结构域^[2-4]。APP751 和 APP770 在各组织中广泛表达，APP695 则主要在脑中表达，在神经元突触中含量很高^[3,5]。

APP 蛋白为 I 型跨膜蛋白，在 N-端具有一个大的腔内/胞外结构域，在 C-端有一个短的胞内区。新生 APP 在从内质网到细胞膜的转运过程中，经历 N-或 O-糖基化、胞质磷酸化以及酪氨酸硫酸化等翻译后修饰。只有约 10% 的 APP 存

在于细胞膜上，大部分成熟的 APP 位于高尔基体及其反面膜囊(TGN)。APP C-端含有 YENPTY 内吞元件 (APP695 的 682 到 687 位氨基酸残基)，在非神经细胞中，APP 一旦到达细胞膜，很快就被内吞并运输至内体，一部分重新循环并转运到细胞膜，还有一小部分被转运至溶酶体降解^[6]。

APP 可经历两种不同的切割途径。第一种是淀粉样蛋白产生途径 (amyloidogenic pathway)，由 β 分泌酶和 γ 分泌酶依次在 $A\beta$ 的 1 或 11 位 (内腔侧)、以及 40 或 42 位氨基酸 (跨膜区) 处切割， β 分泌酶切割产生可溶性淀粉样前体蛋白 β (soluble amyloid precursor protein β , sAPP β) 并分泌至胞外，同时产生膜结合的 APP C-端肽段 β (C-terminal fragment β , β CTF, 或叫 C99)， γ 分泌酶切割 β CTF 产生 $A\beta$ 以及淀粉样前体蛋白胞内结构域 (Amyloid precursor protein intracellular domain, AICD) ^[7-9]，后者释放到细胞质中，并能入核调控特定基因 (包括 APP, BACE, Tip60, GSK3 β 等) 的转录^[10-11]；第二种是非淀粉样途径 (No-amyloidogenic pathway)，发生在细胞表面，由 α 分泌酶和 γ 分泌酶依次切割，产生可溶性淀粉样前体蛋白 α (soluble amyloid precursor protein α , sAPP α)，p3^[12]以及 AICD， α 分泌酶的切割位点在 $A\beta$ 的 16 和 17 位氨基酸之间 (胞外侧) ^[13-15]，从而阻止了 $A\beta$ 产生。蛋白激酶 C 的激活可提高 APP 从 TGN 囊泡释放到细胞表面，从而增加 sAPP α 的分泌。与此不同， β 分泌酶主要分布于高尔基体反面膜囊及内体，因此淀粉样蛋白产生途径主要发生在 APP 分泌和再循环过程中^[16]。研究证实，APP 剪切产生 $A\beta$ 发生在细胞器膜中富含胆固醇及鞘脂的脂筏微结构域^[17-20]，但相关调控机制还不清楚。而且，对于神经元内 $A\beta$ 具体在何细胞器/转运囊泡中产生，还不甚了解。不过有研究表明，在神经元中，APP 沿外周及中枢轴突顺行转运，在此过程中产生 $A\beta$ ^[21-22]。

迄今为止发现了 24 种与早发性家族性老年痴呆及额颞叶痴呆发病相关的 APP 突变。这些突变多位于 $A\beta$ 区域内部或附近，导致 $A\beta$ 的产生增多 (如 Swedish 突变使 APP 更容易被 β 位点 APP 切割酶 1 (β -site APP cleaving enzyme-1, BACE1) 切割，从而增加 $A\beta$ 40 和 $A\beta$ 42 的产量) ^[23-24]，或者 $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 的比率提高 (如 Austrian、Iranian、French、German、London 以及 Florida 突变均增加 $A\beta$ 42 的产生) ^[25]，或者 $A\beta$ 的聚集增强 (如 Arctic 和 Dutch 突变影响 $A\beta$ 的氨基酸序列，改变 $A\beta$ 的结构，从而增强 $A\beta$ 的聚集性) ^[26-27]。近期发现的

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库